

BLASENKARZINOM

Das Urothelkarzinom der Harnblase tritt bei Männern vier Mal so häufig auf wie bei Frauen. Wichtigstes Leitsymptom ist die schmerzlose Makrohämaturie. Bei großen Tumoren oder einem Carcinoma in situ können irritative Miktionsbeschwerden im Vordergrund stehen, die fälschlicherweise oft als „Harnwegsinfekt“ diagnostiziert werden und zu einer Verzögerung der eigentlichen Diagnose führen.

Von Shahrokh F. Shariat und Tobias Klatte*

Einleitung und aktuelle Entwicklungen

In Österreich erkranken jährlich etwa 1.600 Patienten neu an einem Urothelkarzinom der Harnblase (BCA), wobei Männer etwa vier Mal häufiger betroffen sind als Frauen. Während die Neuerkrankungsrate in den letzten 20 Jahren konstant geblieben ist, hat sich die Letalität bei Männern um etwa 16 Prozent und bei Frauen um zwölf Prozent verringert. Aufgrund der Rezidiv-Neigung und der daraus resultierenden Operationshäufigkeit ist das Urothelkarzinom der Harnblase die am meisten prävalente urologische Tumorerkrankung und der am teuersten zu behandelnde Tumor pro Patient überhaupt.

Ungefähr 75 bis 85 Prozent der Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf das Epithel (Tis, Ta) oder die Lamina propria (T1) begrenzte nicht-muskelinvasive Tumoren, die früher unter dem Begriff „oberflächliches“ Urothelkarzinom der Harnblase zusammengefasst wurden. Das nicht-muskelinvasive Urothelkarzinom der Harnblase erfordert eine transurethrale Resektion (TURB) und lokale Instillationen von chemo- oder immuntherapeutischen Substanzen. Es hat eine Rezidivrate von circa 50 Prozent innerhalb von fünf Jahren und ein variables Risiko für eine Tumorprogression in eine muskelinvasive Erkrankung. Bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase (T2-T4), jene mit therapiere-

fraktären nicht-muskelinvasiven Tumoren oder ausgeprägten nicht-muskelinvasiven Befunden ist eine radikale Zystektomie erforderlich. Hier haben sich in den letzten Jahren minimal-invasive Techniken mittels Laparoskopie oder Roboterassistenz zu Alternativen des klassischen offenen Zugangs entwickelt. Die kombinierte Radiochemotherapie ist eine Alternative bei hochselektionierten Patienten. Bei der Diagnostik und Therapie des Urothelkarzinoms der Harnblase haben sich in den vergangenen fünf bis zehn Jahren einige Änderungen ergeben, die in der vorliegenden Übersichtsarbeit aufgegriffen werden. Die konventionelle Weißlicht-Zystoskopie bleibt das wesentliche Diagnostikum, wenngleich sie diagnostische Lücken für kleine papilläre Tumoren und das Carcinoma in situ aufweist.

Dies hat zur Entwicklung von neuen Verfahren wie der photodynamischen Diagnostik (PDD, „Blaulicht-Zystoskopie“) und dem Narrow-Band Imaging (NBI) geführt. Weiters wurde versucht, die Diagnostik des Urothelkarzinoms der Harnblase durch molekulare Marker sinnvoll zu ergänzen, wenngleich bisher kein Marker für die klinische Routine empfohlen wird. Die pathologische Diagnostik wurde durch ein neues Grading-System verfeinert. Therapeutisch werden die Resektionsverfahren, Instillationstherapien und die multimodalen Therapien dargestellt. Beim metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase wurde eine neue Substanz für

die Zweitlinientherapie zugelassen; immuntherapeutische Ansätze zeigen vielversprechende Ergebnisse.

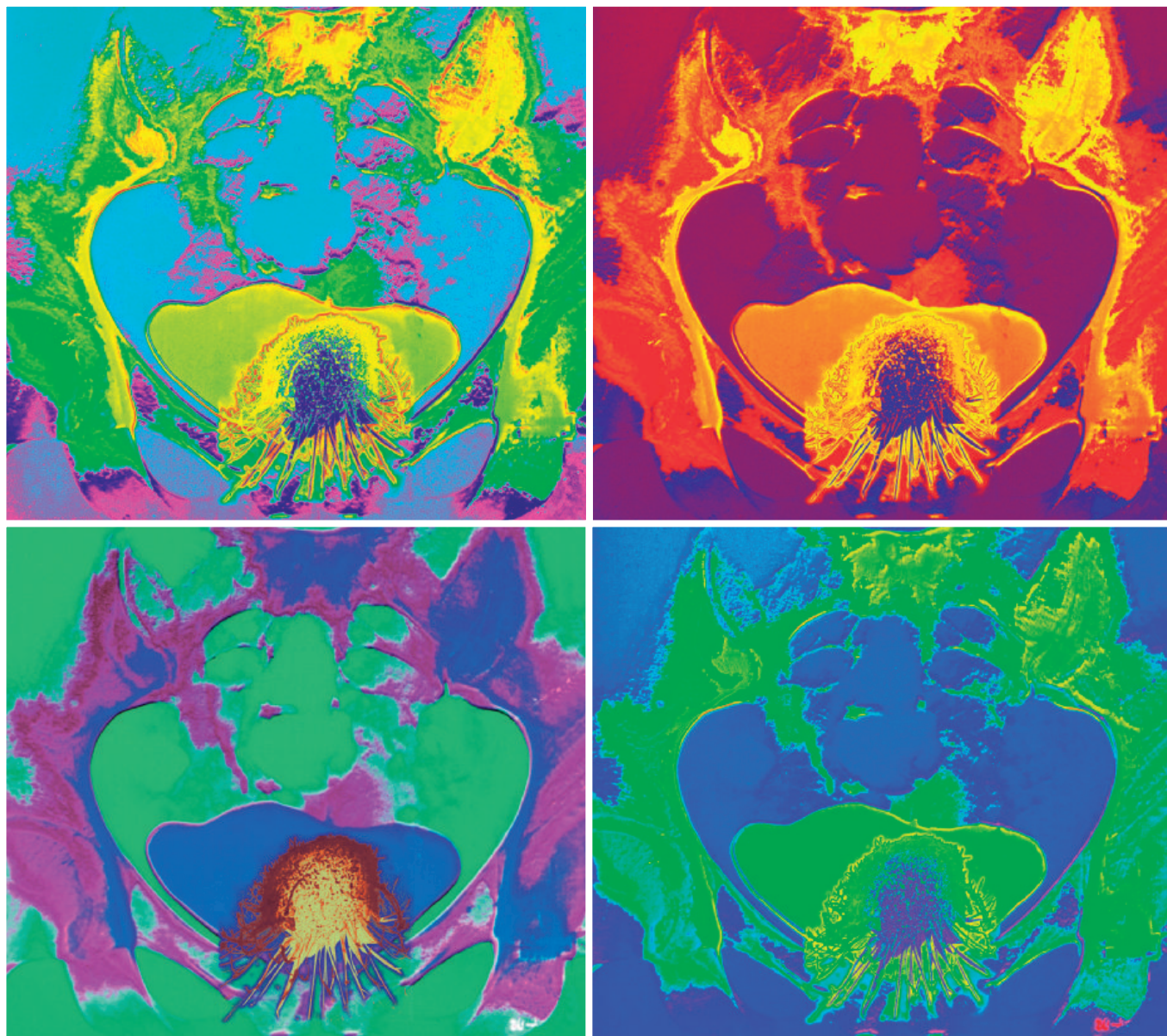
Wichtigste Symptome

Das typische Leitsymptom ist die schmerzlose Makrohämaturie. Die Häufigkeit des Urothelkarzinoms der Harnblase liegt in dieser Gruppe bei etwa 18 Prozent. Bei Patienten mit Carcinoma in situ oder großen Tumoren können irritative Miktionsbeschwerden im Vordergrund stehen. Vor allem bei Patientinnen wird bei diesen Beschwerden häufig ein „Harnwegsinfekt“ diagnostiziert und antibiotisch therapiert, was zu einer Verzögerung der fachärztlichen urologischen Diagnostik führt. Flankenschmerzen können bei einer Hydronephrose auftreten. Knochenschmerzen, Unterbauchschmerzen und konstitutionelle Symptome weisen auf eine fortgeschrittene Erkrankung hin.

Diagnostik

Weißlicht-Zystoskopie

Die konventionelle Weißlicht-Zystoskopie wird zur Diagnostik und Resektion von Urothelkarzinomen der Harnblase schon seit mehr als 100 Jahren eingesetzt. Bei Männern wird die diagnostische Zystoskopie vielfach mit flexiblen Instrumenten durchgeführt, was die Schmerzen und Akzeptanz des Verfahrens bessert. Mit der Weißlicht-Zystoskopie können kleine pa-



© SPL, picturedesk.com

pilläre, flach-papilläre und flache maligne Läsionen wie das Carcinoma in situ übersehen werden.

Photodynamische Diagnostik („Blaulicht-Zystoskopie“)

Mit Hilfe der Blaulicht-Zystoskopie wird die Diagnostik des Urothelkarzinoms der Harnblase verbessert. Bei diesem Verfahren wird über einen Blasenkatheter Hexaminolävilinsäure in die Blase instilliert, welche wiederum von dysplastischem Gewebe aufgenommen wird. Das dysplastische Gewebe emittiert ein rotes Licht unter blauem Referenzlicht, während normales Urothel blau erscheint. In einem systematischen Review mit Meta-

Analyse wurde zusammenfassend dargestellt, dass mittels Photodynamischer Diagnostik mehr Urothelkarzinome der Harnblase als in der Weißlicht-Zystoskopie gefunden werden (Sensitivität 90 Prozent vs. 70 Prozent), insbesondere mehr flach-papilläre Tumoren und Carcinoma in situ. Die Spezifität ist jedoch geringer als bei der Weißlicht-Zystoskopie. Die Blaulicht-Zystoskopie ermöglicht durch die verbesserte Diagnostik eine komplettere TURB und führt vermutlich zu einer geringeren Rezidivrate, wenngleich postoperative Instillationen in den randomisierten Studien nicht standardisiert waren. Bisher konnte nicht nachgewiesen werden, dass der Einsatz von Photodynamischer Diagnostik

während der TURB die Progression der Erkrankung oder das tumorspezifische Überleben verbessert. Die photodynamische Diagnostik bringt nicht für jeden Patienten einen Zugewinn, so dass ihr Einsatz bei Patienten mit Verdacht auf high-grade Tumor und positiver Urinzytologie empfohlen wird.

Narrow-Band Imaging (NBI)

Die Narrow-Band-Imaging-Zystoskopie verbessert die Feinstruktur der Blasenmukosa, ohne dass die Instillation von Substanzen notwendig ist. Verglichen mit der Weißlicht-Zystoskopie können offensichtlich mit dem Narrow-Band Imaging einige zusätzliche Rezidivtumore diagnostiziert ►►

» Nicht-muskelinvasives Urothelkarzinom: Risikogruppen, Therapie- und Nachsorgeempfehlungen*

Risikogruppe	Definition	Empfehlung Instillation	Empfehlung Nachsorge
Low	Primäre, solitäre Ta low-grade/PUNLMP, <3 cm, kein Carcinoma in situ	Frühinstillation	Zystoskopie nach drei und neun Monaten; dann fünf Jahre lang jährlich
Intermediate	Weder niedrig noch hoch	Frühinstillation und adjuvante Chemotherapie oder BCG	Keine spezifische Empfehlung; Nachsorge zwischen low- und high-risk
High	Jeder der folgenden Tumoren: - T1 - High-grade - Carcinoma in situ - Multiple und rezidivierende und große (>3 cm) Ta low-grade Tumoren	Adjuvant BCG	Zytologie und Zystoskopie alle drei Monate für zwei Jahre; dann alle sechs Monate für drei Jahre, dann jährlich; jährlich IVP oder CT des oberen Harntrakts

Tab. 1

*gemäß den aktuellen Leitlinien der European Association of Urology

werden. In einer prospektiv randomisierten Studie wurde ferner gezeigt, dass die Ein-Jahres-Rezidivrate nach TURB mit dem Narrow-Band Imaging um mehr als zehn Prozent gesenkt werden könnte (51 Prozent versus 33 Prozent). Bei noch eingeschränkter Datenlage wird ein flächendeckender Einsatz in der Routine derzeit nicht empfohlen.

Urinmarker

Der am häufigsten eingesetzte Urin-test ist die Urinzytologie, welche sich durch eine hohe Spezifität von >90 Prozent und eine gute Sensitivität für das high-grade Urothelkarzinom der Harnblase und das Carcinoma in situ auszeichnet. Daher wird sie vor der TURB zur Prädikation eines high-grade Urothelkarzinoms der Harnblase empfohlen, während sie beim low-grade häufig negativ ist. Die Urinzytologie hängt sehr vom Untersucher ab und die Testergebnisse sind nicht sofort verfügbar. Daher wurde eine Vielzahl von Urinmarkern untersucht, die biologische Prozesse widerspiegeln („Biomarker“) und mittels molekularbiologischen Standardverfahren ermittelt werden können. Sie basieren vielfach auf DNA-Analysen (zum Beispiel Fluoreszenz in situ Hybridisierung), RNA oder microRNAs oder detektieren ein Protein. Aus letzterer Gruppe wurden in den USA einige Tests wie das nukleäre Matrixprotein 22 (NMP22) oder das Bladder-Tumor-Associated Antigen (BTA) für die Detektion und Nachsorge von Urothelkarzinomen der Harnblase zugelassen. Insgesamt zeigen Biomarker häufig eine bessere Sensitivi-

tät aber eine geringere Spezifität als die Urinzytologie. Derzeit existiert kein Nachweis für einen Biomarker, die Zystoskopie ersetzen, deren Intervalle zu reduzieren oder das Therapieansprechen vorhersagen zu können. Daher wird der routinemäßige Einsatz nicht empfohlen.

Bildgebung

Kein bildgebendes Verfahren kann die Zystoskopie ersetzen. Ein simultanes Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (Niere und Harnleiter) ist selten und findet sich bei 1,8 Prozent der Patienten, allerdings bei 7,5 Prozent der Tumore im Trigonum vesicae. In letzterem Fall wird daher eine CT-Urographie empfohlen. Zum N- und M-Staging wird bei nachgewiesener muskelinvasiver Erkrankung ($\geq T2$) eine Computertomographie des Thorax und Abdomens empfohlen. Für das Staging im Abdomen ist die Magnetresonanztomographie der Computertomographie etwa gleichwertig, wenngleich erstere diskrete Vorteile bezüglich des lokalen Stagings aufweist. PET-CT- oder PET-MRT-Untersuchungen werden nur im Rahmen von Studien empfohlen.

Differentialdiagnose

- Entzündliche Prozesse;
- Gutartige primäre Harnblasentumoren: Hyperplasie, Papillom, Hämangiom, Fibrom, Leiomyom;
- bösartige nicht-urotheliale primäre Harnblasentumoren: Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, Sarkom;

- Fisteln (Divertikulitis, Morbus Crohn, Rektumkarzinom);
- Ingressio von Karzinomen des Uterus, der Prostata, des Rektums;
- Metastasen;
- Fremdkörperreaktion;
- Endometriose.

Klassifikation

Die pathologische Klassifikation des Urothelkarzinoms der Harnblase ist für die weiterführende Therapie und Prognose entscheidend. Das Grading-System der WHO wurde revidiert, wobei in der aktuellen Klassifikation aus dem Jahr 2004 eine Vielzahl von Tumoren angeführt werden. Hierzu zählen u.a. das urotheliale Papillom (eine komplett gutartige Läsion), die papilläre urotheliale Neoplasie von niedrig maligner Potenz (PUNLMP), das low-grade und das high-grade Urothelkarzinom. Die TNM-Klassifikation des Urothelkarzinoms der Harnblase ist im Wesentlichen unverändert geblieben. Die letzte geringfügige Revision aus dem Jahr 2009 betraf die N-Klassifikation. Für die pathologische Befundung wurden Standards festgelegt: So sollte ein Befundbericht die Lokalisation jedes Tumors, das Grading jedes Tumors, die Tiefe der Invasion, sowie das Vorhandensein eines Carcinoma in situ, einer lymphovaskulären Invasion, Detrusormuskel im Präparat und einer varianten Histologie unbedingt beinhalten, da diese für die weitere Therapieplanung entscheidend sind.

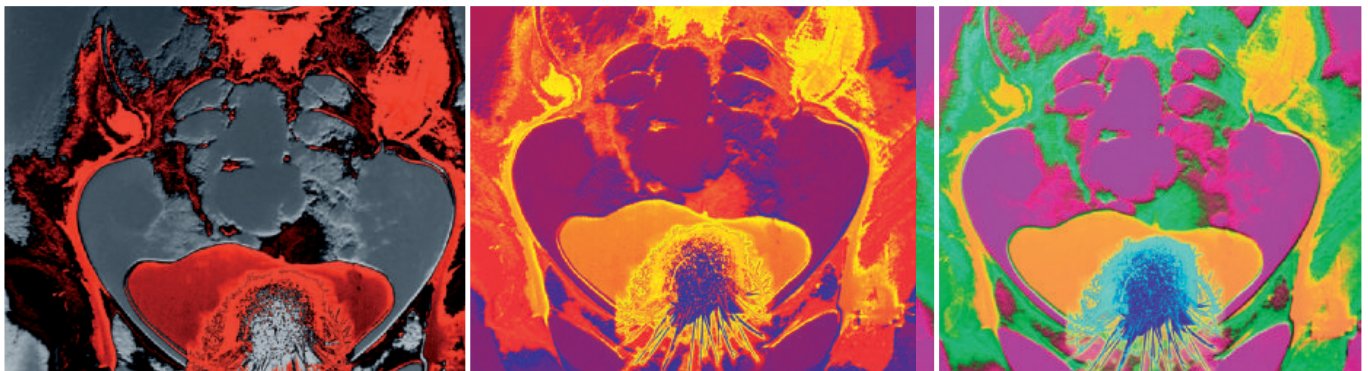
» Therapie

Nicht-muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase

Bei Patienten mit einem nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom stellt die komplette TURB die Standardbehandlung dar. Eine geplante zweite TURB („Second Look“) im Abstand von zwei bis sechs

bei solitären, primären low-grade Ta-Tumoren diskutiert. Patienten mit nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase werden gemäß der Histologie in Risikogruppen eingeteilt, die auf den klassischen Prognosefaktoren beruhen (Tab. 1). Diese Gruppen haben verschiedene Rezidiv- und Progressionsrisiken,

ausgeprägten Tumorbefunden und negativen pathologischen Prognosefaktoren (zum Beispiel variante Histologie wie mikropapilläres Karzinom) sollte diese Operation auch primär mit dem Patienten diskutiert werden, da ein konservatives Vorgehen mit einem hohen Risiko des Tumorprogresses assoziiert ist.



Wochen wird bei inkompletter initialer TURB, fehlendem Detrusormuskel im Präparat bei T1-Tumoren, allen T1 und allen high-grade Tumoren mit Ausnahme des primären Carcinoma in situ empfohlen, da ein persistierender T1-Tumor in 30 bis 50 Prozent der Fälle gefunden wird und aus einem initialen T1-Karzinom in fünf bis zehn Prozent ein T2-Tumor wird. Eine Second-Look TURB kann somit das Staging und das rezidivfreie Überleben von T1-Tumoren verbessern.

Aufgrund der hohen Rezidivraten von circa 50 Prozent und des relevanten Progressionsrisikos von mehr als zehn Prozent (Abb. 1) sind zusätzliche lokale Instillationstherapien erforderlich. Hierzu werden Chemotherapeutika wie Mitomycin C, Doxorubicin und Epirubicin und Immuntherapeutika wie Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) eingesetzt. Die einzelne Gabe einer lokalen Chemotherapie innerhalb von 24 Stunden nach der Operation („Frühinstillation“) reduziert dabei das Risiko für ein Tumorrezidiv um 38 Prozent mit einer Number-needed-to-treat von neun. Bei Blutung und Perforation der Blasenwand ist sie kontraindiziert. Neuere Studien sprechen gegen den generellen Einsatz der Frühinstillation für alle Patienten mit nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase. Daher wird die Gabe nur

weshalb die empfohlenen Instillationsbehandlungen und Nachsorgeschemata unterschiedlich sind. Für die individuelle Abschätzung der Prognose kann auch ein Online-Tool herangezogen werden (www.eortc.be/tools/bladdercalculator).

Die adjuvante intravesikale Gabe von BCG ist die Standardtherapie für Patienten mit High-Risk-Tumoren. Randomisierte Studien und Meta-Analysen haben gezeigt, dass die adjuvante Gabe von BCG der alleinigen TURB oder der adjuvanten Therapie mit Chemotherapeutika überlegen ist. Es verringert dabei die Rezidivrate und verhindert oder verzögert die Tumorprogression in eine muskelinvasive Erkrankung. Die Instillationen beginnen vier bis sechs Wochen nach der TURB. Dabei wird in wöchentlichen Abständen eine Instillation für insgesamt sechs Wochen vorgenommen. Bei Ansprechen wird eine Erhaltungstherapie für ein bis drei Jahre empfohlen. BCG hat eine relevante Toxizität, wenngleich nur rund fünf Prozent der Patienten schwere Nebenwirkungen haben. Bei intermediate-risk Tumoren ist BCG effektiver als die adjuvante Chemotherapie, wobei die Nebenwirkungen ausgeprägter sind. Bei Nicht-Ansprechen auf BCG ist selbst bei nicht-nachgewiesener muskelinvasiver Erkrankung die radikale Zystektomie die Therapie der Wahl. Bei

Rauchen ist der wesentliche Risikofaktor für die Entwicklung eines Urothelkarzinoms der Harnblase. Etwa 60 bis 70 Prozent der Patienten sind Raucher oder Ex-Raucher. Es wurde rezent gezeigt, dass Urothelkarzinome der Harnblase bei Rauchern ein höheres Tumorstadium aufweisen, schlechter auf BCG ansprechen sowie höhere Rezidiv-, Metastasierungs- und Mortalitätsraten haben. Ein Rauchstopp kann auch nach erfolgter Diagnose den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen. Da Österreich ein Land mit über 2 Millionen Rauchern ist, kommt der Primär- und Sekundärprävention eine wichtige Bedeutung zu.

Die Nachsorge von Patienten mit nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase nach TURB erfolgt durch Zystoskopie und eventuell auch der Urinzytologie. Die aktuellen Empfehlungen sind in Tabelle 1 angeführt.

Muskelinvasives Urothelkarzinom der Harnblase

Die Standardtherapie für das muskelinvasive Urothelkarzinom der Harnblase und das therapierefraktäre nicht-muskelinvasive Urothelkarzinom der Harnblase stellt die radikale Zystektomie dar. Dieser sollte idealerweise eine neoadjuvante Chemotherapie vorausgehen. Versorgungsstudien

zeigen, dass die neoadjuvante Chemotherapie nur bei etwa 20 Prozent der in Frage kommenden Patienten eingesetzt wird. Für selektionierte Patienten ist eine trimodale Therapie bestehend aus kompletter TURB, Chemotherapie und Bestrahlung eine Alternative mit guten Langzeitergebnissen.

Neoadjuvante Chemotherapie

Die neoadjuvante Chemotherapie vor einer radikalen Zystektomie wird für Patienten mit einem cT2-T4N0M0 Urothelkarzinom der Harnblase empfohlen. Es sollten immer Cisplatin-haltige Kombinationstherapien eingesetzt werden. Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand oder jene mit eingeschränkter Nierenfunktion können und sollen keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten.

Gemäß randomisierten Studien und Meta-Analysen beträgt der Fünf-Jahres-Überlebensvorteil etwa fünf Prozent. Bei etwa 30 Prozent der Patienten wird ein komplettes Ansprechen in der Blase (ypT0) erreicht. Auch in diesem Fall ist eine radikale Operation erforderlich; die Patienten haben eine exzellente Prognose. Aufgrund der Ungenauigkeit der Bildgebung im T- und N-Staging stellt die Patientenselektion für die neoadjuvante Chemotherapie eine besondere Herausforderung dar, um eine Übertherapie einerseits und eine Therapieverzögerung andererseits zu verhindern. Patienten mit Hydronephrose, cT3b-T4a Tumoren, lymphovaskulärer Invasion und varianter Histologie scheinen besonders davon zu profitieren. Ein Re-Staging wird nach zwei Zyklen durchgeführt. Bei Ansprechen werden zwei weitere Zyklen gegeben; bei Nicht-Ansprechen wird direkt eine radikale Zystektomie durchgeführt.

Radikale Zystektomie und Harnableitung

Die radikale Zystektomie stellt die Standardtherapie für Patienten mit muskelinvasivem und therapierefraktärem, nicht-muskelinvasivem und nicht metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase dar. Die Operation sollte innerhalb von drei Monaten nach Diagnosestellung erfolgen, da sonst die Prognose deutlich schlechter wird. Beim Mann wird dabei auch die

Prostata entfernt, bei der Frau ein Teil der Vaginalvorderwand, Uterus und wahlweise die Adnexe. Die Zystektomie schließt immer eine pelvine Lymphadenektomie mit ein, die das Staging verfeinert und selbst bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen in der Hälfte der Fälle kurativ ist. Ob die Lymphadenektomie bis zur Aortenbifurkation („extended“) oder bis zur Höhe der Arteria mesenteria inferior fortgesetzt werden sollte („superextended“), wird kontroversiell diskutiert. Die laparoskopische und vor allem die robotische Zystektomie werden derzeit als Alternative zur klassischen offenen Operation diskutiert.

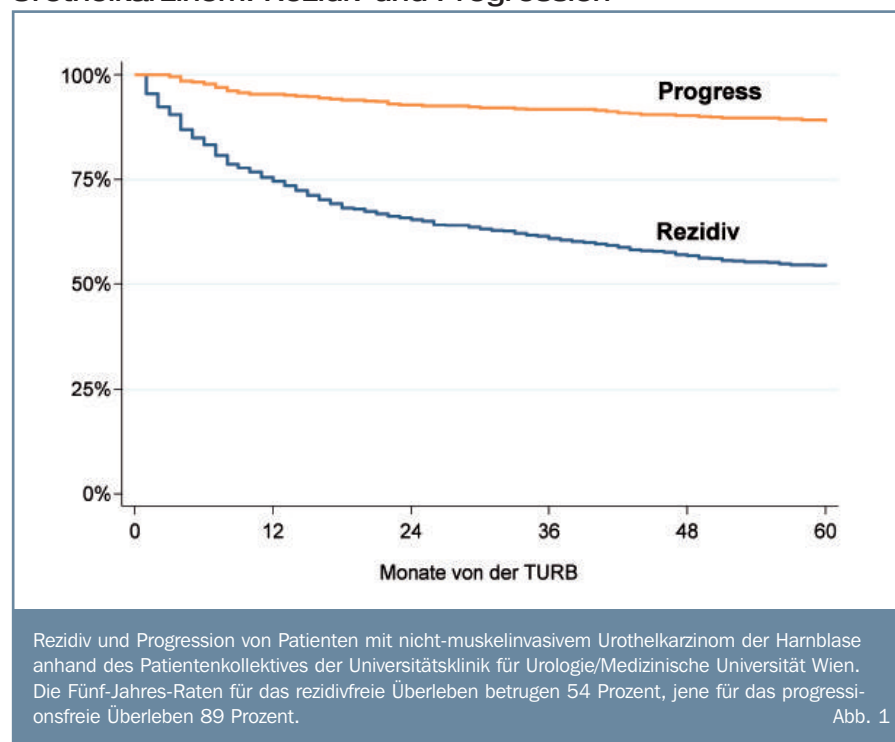
Eine rezente randomisierte Studie zeigte keinen Vorteil für die robotische Zystektomie in Bezug auf die Komplikationsraten und Lebensqualität, wenngleich die Harnableitung bei dieser Studie offenschirurgisch durchgeführt wurde. Für die Harnableitung stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung: etwa die inkontinenten und kontinenten kutanen Harnableitungen, die orthotope Ersatzblase und die rektosigmoidale Harnableitung. Alle Formen der Harnableitung sind prinzipiell

in jedem Lebensalter bei Mann und Frau möglich; die Patientenselektion hängt ab vom Allgemeinzustand, den Komorbiditäten wie der Nierenfunktion und intraoperativen Befunden. Eine Ureterokutanostomie hat weniger frühpostoperative Komplikationen als Harnableitungen aus Darm und wird daher häufig bei älteren Patienten eingesetzt.

Adjuvante Chemotherapie

Der Vorteil der adjuvanten im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie ist das Vorliegen des pathologischen Stagings, sodass lediglich Hochrisikopatienten behandelt werden und es keine Verzögerung in der radikalen Zystektomie für Patienten gibt, die nicht auf die Chemotherapie ansprechen würden. In prospektiven Studien hat die adjuvante Chemotherapie bisher keinen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Zystektomie gezeigt. Gemäß retrospektiven Datenanalysen könnte sich ein Überlebensvorteil bei lymphknotenpositiven Patienten ergeben. Die adjuvante Chemotherapie wird derzeit nur im Rahmen von Studien empfohlen. ►►

Nicht-muskelinvasives Urothelkarzinom: Rezidiv und Progression



►► **Alleinige Strahlentherapie**

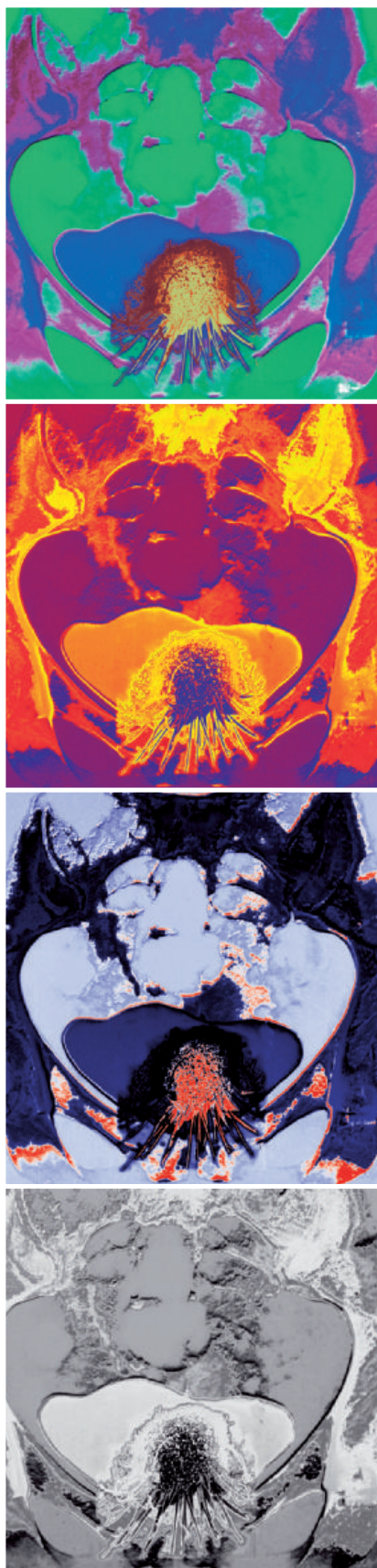
Bei der alleinigen, kurativen externen Strahlentherapie treten signifikante Nebenwirkungen im Blasen- und Darmbereich bei weniger als fünf Prozent der Patienten auf. Die wesentlichen prognostischen Faktoren sind die Tumorgroße, Hydronephrose und eine radikale initiale TURB. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten betragen etwa 20 Prozent und scheinen damit unter jener für die radikale Zystektomie zu liegen. Chung et al. zeigten, dass die externe Strahlentherapie mit Chemotherapie zu deutlich besseren Ergebnissen als die Strahlentherapie alleine führt. Die alleinige externe Strahlentherapie kann daher nur als Alternative zur radikalen Zystektomie und trimodalen Therapie bei Patienten betrachtet werden, die für diese Verfahren nicht in Frage kommen.

Trimodale Therapie

Die trimodale Therapie besteht aus einer kompletten TURB, Chemotherapie und Strahlentherapie. In den meisten Therapieprotokollen werden Cisplatin, 5-Fluorouracil und/oder Gemcitabine mit der Strahlentherapie kombiniert, wodurch bei 60 bis 80 Prozent der Patienten komplette Remissionen erreicht werden können. Die mediane Überlebenszeit liegt bei etwa 70 Monaten und deutlich höher als nach TURB und alleiniger Strahlentherapie. Zu beachten ist, dass diese Ergebnisse in hochselektionierten Patientengruppen erzielt wurden. Die Nachsorge nach trimodaler Therapie muss genau durchgeführt werden. Patienten mit einem Rezidivtumor haben in der Regel eine schlechte Prognose. Zusammenfassend scheinen die Ergebnisse der trimodalen Therapie mit jenen der radikalen Zystektomie vergleichbar zu sein, wenngleich beide Verfahren nie direkt verglichen wurden und die trimodale Therapie nur in hochselektionierten Patientengruppen durchgeführt wird.

Metastasiertes Urothelkarzinom der Harnblase

Das metastasierte Urothelkarzinom der Harnblase ist die Domäne der Chemotherapie und der besten supportiven



Behandlung. Chirurgie und Strahlentherapie können zur Palliation wie zum Beispiel bei Schmerzen der rezidivierenden Hämaturien eingesetzt werden. Zu den wichtigsten prognostischen Faktoren zählen der Allgemeinzustand, das Vorhandensein von viszerale Metastasen, die Serumspiegel der alkalischen Phosphatase, Komorbiditäten und die Anzahl der Metastasenorte.

Erstlinie

In der Erstlinie ist seit den 1980er Jahren die Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie der Standard. Die am häufigsten eingesetzten Schemata sind M-VAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin/Adriamycin, Cisplatin) und GC (Gemcitabine, Cisplatin), die zu medianen Überlebenszeiten von 14 bis 15 Monaten führen und der Monotherapie überlegen sind. Onkologisch ist GC dem M-VAC-Schema nicht unterlegen, wobei durch die geringere Toxizität von GC dieses Regime in der Regel der Standard ist. High-dose intensity M-VAC mit GM-CSF ist weniger toxisch und führt häufiger zu einem kompletten Ansprechen als Standard-M-VAC, wenngleich es keinen Unterschied im medianen Überleben gibt. Biomarker zur Prädiktion des Ansprechens spielen derzeit in der Routine keine Rolle. Mehr als 50 Prozent der Patienten können aufgrund ihres eingeschränkten Allgemeinzustandes, der eingeschränkten Nierenfunktion oder ihrer Komorbiditäten kein Cisplatin erhalten. In diesem Fall kann Carboplatin eingesetzt werden, welches in Kombination mit Gemcitabine aktiver (Ansprechrate: 41 Prozent) und weniger toxisch als Methotrexat/Carboplatin/Vinblastin ist, obwohl keine Unterschiede im Gesamtüberleben zu verzeichnen sind (neun beziehungsweise acht Monate).

Zweitlinie

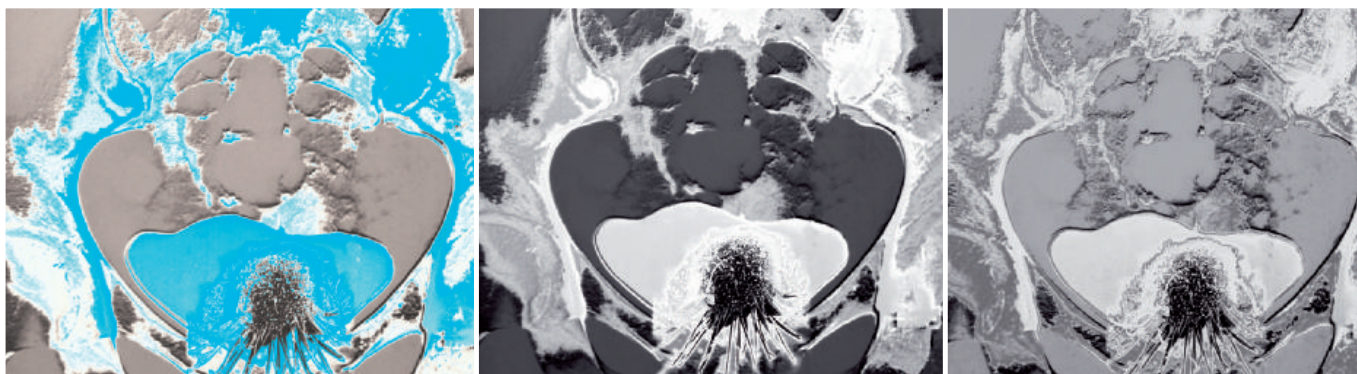
Tritt der Tumorprogress mehr als sechs Monate nach der initialen Chemotherapie auf, kann eine erneute Chemotherapie mit Cisplatin erfolgen („Re-Challenge“). Die einzige von der European Medicines Agency zugelassene Substanz in der Zweitlinie nach Cisplatin-haltiger Erstlini-



entherapie ist derzeit Vinflunine. In einer randomisierten Phase III-Studie war diese Substanz der alleinigen supportiven Therapie überlegen. Die mediane Überlebenszeit betrug 6,9 versus 4,3 Monate. Die Ansprechrate ist insgesamt gering (8,6 Prozent). Vinflunine hat ein akzeptables Nebenwirkungsprofil.

war negativ. Der Tumor wurde mittels transurethraler Elektroresektion komplett entfernt. Postoperativ erhielt der Patient Mitomycin. Die Histologie zeigte ein low-grade Urothelkarzinom, Stadium pTa. Der Tumor ist daher der Low-Risk-Kategorie zuzuordnen. Zystoskopische Kontrollen beim niedergelassenen Facharzt für Uro-

waren CT-morphologisch unauffällig. Es wurde eine transurethrale Elektroresektion durchgeführt. Histologisch zeigte sich ein Urothelkarzinom high-grade mit Muskelinvasion (Stadium mindestens T2) und lymphovaskulärer Invasion. Die Patientin erhielt vier Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabine und



Neue Substanzen

Große Hoffnung wird derzeit in neue Immuntherapeutika gesetzt. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) ist bei 20 Prozent der Urothelkarzinome und bei 37 Prozent der tumorinfiltrierenden mononukleären Zellen exprimiert. Bei vorbehandelten Patienten führte die Behandlung mit einem anti-PD-L1-Antikörper zu einer Ansprechrate von 52 Prozent. Jene mit PD-L1-Expression hatten deutlich höhere Ansprechraten. Die zielgerichtete Therapie gegen PD-L1 könnte daher in der Zukunft eine mögliche personalisierte Immuntherapie darstellen.

Fallbeispiele

Beispiel 1

Ein 70-jähriger Mann (Raucher) wird zur Abklärung einer Mikrohämaturie zum Facharzt für Urologie zugewiesen. Wenngleich die Mikrohämaturie bei bis zu 30 Prozent der Bevölkerung auftritt, ist sie in Risikogruppen in fünf Prozent der Fälle mit einem Urothelkarzinom der Harnblase assoziiert. Daher ist eine weitere Abklärung in diesem Fall indiziert. In der Zystoskopie zeigte sich ein ein Zentimeter großer singulärer Tumor im Bereich des Blasenbodens. Die präoperative Harnzytologie

logie sind angezeigt. Der Patient wurde zur Nikotinkarenz beraten. Eine adjuvante Instillationstherapie war nicht erforderlich. Dieses Beispiel zeigt einen typischen Patienten aus der urologischen Praxis.

Beispiel 2

Eine 50-jährige Frau (Nichtraucherin) hat seit zwei Monaten intermittierend eine Makrohämaturie, mitunter auch Schmerzen beim Urinieren. Es wurden drei Mal für zwei Wochen Antibiotika verschrieben, die zwischenzeitlich eine Besserung der Beschwerden brachten, dann trat die Hämaturie wieder auf. Eine Harnkultur wurde bisher nicht angelegt. Bei der ambulanten urologischen Vorstellung zeigten sich in der Hammikroskopie nur Erythrozyten und im Ultraschall fiel eine rechtseitige Hydronephrose auf. Zystoskopisch zeigte sich ein ausgeprägter solider Tumor von fünf Zentimeter Durchmesser im Bereich des Blasenbodens und der rechten Seitenwand. Die Laborwerte einschließlich Kreatinin waren unauffällig. Im CT des Abdomens fand sich ein bis auf das Blasenniveau erweiterter rechtsseitiger Harnleiter und ein Tumor in der Blase mit Verdacht auf Infiltration des perivesikalen Fettgewebes (T3). Die linke Niere, die Lymphknotenstationen und die parenchymatösen Bauchorgane

Cisplatin; anschließend folgte eine radikale Zystektomie mit orthotoper Ersatzblase. Histologisch hatte die Patientin einen kompletten Response (ypT0), die Lymphknoten waren negativ. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass Frauen bei der Diagnosestellung des Öfteren fortgeschrittene Tumoren aufweisen. Die Abklärung der Makrohämaturie erfolgt bei Frauen häufig verzögert. ❧

Literatur bei den Verfassern

**) Univ. Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat, Assoc.-Prof. Dr. Tobias Klatte; beide: Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien; Tel.: 01/40 400/26 150; E-Mail: shahrokh.shariat@meduni-wien.ac.at*

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Wolfgang Horninger, Universitätsklinik für Urologie/Medizinische Universität Innsbruck

Priv. Doz. Dr. Christian Seitz, Universitätsklinik für Urologie/Medizinische Universität Wien

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Wien

➤ Blasenkarzinom

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ Punkte für das DFP zu erwerben.

Nach der Lektüre des State of the Art-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, damit zwei DFP-Fachpunkte im Rahmen des Literaturstudiums anerkannt werden. Schicken Sie diese Seite entweder per Post oder Fax an:

Verlagshaus der Ärzte GmbH
z. H. Frau Claudia Chromy,
1010 Wien, Nibelungengasse 13,
Fax: 01/512 44 86/24
Wir ersuchen Sie, uns den ausgefüllten Fragebogen bis zum 24. Juli 2015 zu retournieren.

Auch online unter:
www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium



Fragen:

- 1) Welche Aussage trifft für die Blaulicht-Zystoskopie (PDD) zur Diagnostik von Harnblasentumoren zu? (eine Antwort richtig)
 - ☐ a) PDD hat eine bessere Sensitivität, aber eine geringere Spezifität als die Weißlicht-Zystoskopie.
 - ☐ b) PDD und die Weißlicht-Zystoskopie haben die gleiche Sensitivität und Spezifität.
 - ☐ c) PDD hat eine bessere Spezifität, aber eine geringere Sensitivität als die Weißlicht-Zystoskopie.
- 2) Wie hoch ist die Rezidivrate eines nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms nach TURB innerhalb von fünf Jahren? (eine Antwort richtig)
 - ☐ a) Circa fünf Prozent
 - ☐ b) Circa zehn Prozent
 - ☐ c) Circa 50 Prozent
 - ☐ d) Circa 90 Prozent
- 3) Welche adjuvante Instillationstherapie sollte beim High-risk nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom nach der TURB eingesetzt werden? (eine Antwort richtig)
 - ☐ a) Mitomycin C
 - ☐ b) Bacillus-Calmette-Guerin
 - ☐ c) Epirubicin
 - ☐ d) Cisplatin
- 4) Welcher Urinbiomarker wird zur Standardabklärung eines Patienten mit schmerzloser Makrohämaturie empfohlen? (eine Antwort richtig)
 - ☐ a) Nukleäres Matrixprotein 22
 - ☐ b) Bladder-Tumor-Associated Antigen
 - ☐ c) P53
 - ☐ d) Keiner der genannten
- 5) Wie sieht die Standardtherapie für einen Patienten mit einem muskelinvasiven Urothelkarzinom (klinisches Stadium: T3 N0 M0) in gutem Allgemeinzustand und normaler Nierenfunktion aus? (eine Antwort richtig)
 - ☐ a) Neoadjuvante Chemotherapie und radikale Zystektomie
 - ☐ b) Strahlentherapie
 - ☐ c) Radikale Zystektomie und adjuvante Chemotherapie
 - ☐ d) Radikale TURB
- 6) Welche Substanz ist derzeit als einzige für die systemische Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms zugelassen? (eine Antwort richtig)
 - ☐ a) Carboplatin
 - ☐ b) Methotrexat
 - ☐ c) Vinflunine
 - ☐ d) Mitomycin

Absender:

Bitte deutlich in Blockbuchstaben ausfüllen,
da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name: _____

Meine ÖÄK-Arztnummer:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Adresse: _____

E-Mail-Adresse: _____

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- ☐ Turnusarzt/Turnusärztin
- ☐ Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- ☐ Facharzt/Fachärztin für _____

- ☐ Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- ☐ Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| < 30 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | > 60 |
| ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

Mehr als zwei Drittel der Fragen richtig beantwortet: 0